

れた試験（国内Ⅰ-①：添付資料ト-1）、リスプロ混合-25及びインスリン混合 30/70 が空腹時単回皮下投与された試験（国内Ⅰ-②：添付資料ト-2）並びに NPL 製剤及び NPH 製剤が空腹時単回皮下投与された試験（国内Ⅰ-③：添付資料ト-3）が実施され、薬物動態学、薬力学及び安全性について検討された。安全性では、死亡例及び重篤な有害事象はなく、発汗、動悸等の血糖低下に関与したと考えられる有害事象が認められたが、症状は「軽度」で処置なく回復した。リスプロ混合-25 で 1 例に GOT、GPT 及び LDH の異常変動が認められたが関連性は否定された。なお、薬物動態及び薬力学に関してはへ項参照のこと。

#### <外国試験>

外国人健康成人を対象として、NPL 製剤、用時調製したリスプロ混合製剤、リスプロが空腹時単回皮下投与された試験（外国Ⅰ-①：添付資料ト-4）、NPL 製剤、リスプロ混合製剤及びリスプロが単回皮下投与された試験（外国Ⅰ-②：添付資料ト-5）が実施され、薬物動態学、薬力学及び安全性について検討された。安全性では、死亡例及び重篤な有害事象はなく、喘息、嘔吐及び発熱が「中等度」であったが、それ以外は「軽度」であった。また、抗体価は有意な増加は認められず、ヘモグロビン、赤血球数、GOT 及び尿酸で試験前後の値に有意差が認められた。なお、薬物動態及び薬力学に関してはへ項参照のこと。

また、外国人 1 型糖尿病患者を対象として、NPL 製剤、リスプロ混合-25、リスプロ混合-50 及び NPH 製剤を単回皮下投与した時の薬物動態学及び薬力学の検討（外国Ⅰ-③：添付資料ト-6）並びに標準テストミールを用いリスプロ混合-25 の食直前投与とインスリン混合 30/70 の食事 30 分前投与した時の薬物動態及び食後血糖動態の検討（外国Ⅰ-④：添付資料ト-7）が行われた。死亡例はなく、低血糖による中止例が 1 例認められた。なお、薬物動態及び薬力学に関してはへ項参照のこと。

### 第Ⅲ相試験及び長期投与（第Ⅲ相継続投与）試験（添付資料ト-8～12）

#### <国内試験>

国内におけるリスプロ混合-25、リスプロ混合-50 の一般臨床試験（国内Ⅲ-①：添付資料ト-8）

日本人 1 型糖尿病患者（22 例）又は 2 型糖尿病患者（204 例）に、導入期でインスリン混合 30/70、インスリン混合 50/50 を投与し、治療期ではそれぞれリスプロ混合-25 及びリスプロ混合-50 を切り替え投与することにより、12 週間の血糖コントロール及び安全性が、非盲検下で比較検討された。患者背景は、1 型糖尿病では体重  $54.95 \pm 4.93\text{kg}$ 、BMI  $21.52 \pm 2.13\text{kg/m}^2$ 、2 型糖尿病では体重  $62.02 \pm 9.74\text{kg}$ 、BMI  $23.82 \pm 2.99\text{kg/m}^2$ （いずれも平均値±標準偏差）であった。

有効性では、一日総投与量（U/kg）の投与開始時から 12 週時の変化量の平均値及び標準偏差は、1 型糖尿病患者においてリスプロ混合-25 群： $-0.01 \pm 0.04$ 、リスプロ混合-50 群： $-0.01 \pm 0.01$  で、2 型糖尿病患者においてリスプロ混合-25 群： $0.00 \pm 0.06$ 、リスプロ

ロ混合-50 群：0.00±0.06 であった。朝食後 2 時間血糖値 (mg/dL) の投与開始時から 12 週時の変化量の平均値及び標準偏差は、1 型糖尿病患者ではリスプロ混合-25 群：-38.7±96.3、リスプロ混合-50 群：-0.5±81.6 で、2 型糖尿病患者ではリスプロ混合-25 群：-16.2±79.3、リスプロ混合-50 群：-16.5±72.3 であった。HbA1c 値 (%) の投与開始時から 12 週時の変化量の平均値及び標準偏差は、1 型糖尿病患者ではリスプロ混合-25 群：-0.05±0.46、リスプロ混合-50 群：-0.22±0.26 で、2 型糖尿病患者ではリスプロ混合-25 群：-0.13±0.71、リスプロ混合-50 群：-0.15±0.63 であった。医師から指示時間と実際の投与時間の乖離は、開始時と比較して 4.2±13.1 分の短縮が見られ、意識調査 (ITR-QOL) の「合計」スコアで評価される QOL に改善が認められた。

切り替え投与 12 週間後の安全性では、死亡例はなく、重篤な有害事象は 5 例 5 件 (脳梗塞、胆石症、消化器癌、尿路結石、心不全) が報告され、急性心筋梗塞 (疑い) による心不全以外、因果関係は否定された。重篤な有害事象による中止は 4 例で、その他の有害事象による中止は 4 例 (心房細動、消化不良、乳汁分泌誘発、腫瘍) であり、消化不良に関しては中止後症状が軽快傾向にあったため「因果関係あり」とされ、乳汁分泌誘発は治験薬投与後発現したため「因果関係あり」とされた。有害事象のうち「高度」と判定された有害事象は、4 例 (心不全、腫瘍、注射部反応、肝機能検査異常) に認められた。投与開始時から 12 週時の間で、116 例 (51.3%) に有害事象が認められ副作用は計 226 例中 11 例 (4.9%) 13 件に認められた。30 日間当たりの低血糖発現件数は、12 週時ではリスプロ混合-25 群 (投与開始時 0.9±4.9、12 週時 0.7±1.6、p=0.166、Wilcoxon 検定) 及びリスプロ混合-50 群 (投与開始時 0.7±1.4、12 週時 0.8±2.0、p=0.840、Wilcoxon 検定) で有意な変化はなかった。また、低血糖発現症例率も開始時と比較し有意な変化は見られなかった (投与開始時 57/226 (25.2%)、12 週時 67/226 (29.6%)、p=0.184、McNemar 検定)。低血糖性反応 (低血糖昏睡) は 2 例に認められ、グルコース注射又はグルカゴン注射で回復した。臨床検査値異常では、医学専門家により臨床上有意な変動と判断された症例について検討され、臨床的に問題となるような異常変動は認められないとされた。

抗体価ではリスプロ抗体、インスリン抗体、インスリン-リスプロ交叉抗体について検討され、12 週時におけるインスリン-リスプロ交叉抗体価が、開始時の 4 倍以上かつ正常域の上限を超えた症例は 8 例認められた。

高齢者では、18~64 歳及び 65 歳以上の症例について層別解析がなされ、朝食後 2 時間血糖値、HbA1c 値、インスリン投与量 (朝食時、夕食時、1 日総投与量) の変化量については、有意な差は認められなかった (朝食後 2 時間血糖値 p=0.061、HbA1c 値 p=0.987、1 日総投与量 p=0.528、t 検定)。安全性では、年齢群間で差が見られた有害事象は頭痛、筋 (肉) 痛、関節炎であったが、インスリン治療と関連はないと考えられ、高齢者において特に臨床的に問題となる所見は認められないとされた。

国内長期継続投与試験 (国内長期：添付資料ト-8)

リスプロ混合製剤の長期投与における安全性を検討するために、国内第Ⅲ相試験に引き続いて 48 週間の継続投与が設定され、非盲検下にて 171 例が 48 週間の投与を完了した。治療期 12 週以降の長期継続期間は、朝夕のインスリン製剤の種類変更が可能とされ、リスプロ混合-25 又はリスプロ混合-50 のいずれも投与できることとされた。

有効性では、リスプロ混合-25 群とリスプロ混合-50 群を併合した群で評価された。一日総投与量 (U/kg) の投与開始時から 48 週時の変化量の平均値及び標準偏差は、1 型糖尿病患者で  $0.03 \pm 0.09$ 、2 型糖尿病患者で  $0.03 \pm 0.09$  であり、2 型糖尿病患者においては有意差が見られたが ( $p < 0.001$ 、対応のある t 検定)、臨床的に有意な変化ではないとされた。

12 週から 48 週の安全性では、投与中の死亡例は認められなかったが、投与中止後 2 例 (消化器癌、間質性肺炎) の死亡例が報告され、因果関係は否定された。重篤な有害事象は 8 例 11 件 (ケトーシス、脳梗塞、狭心症、うつ病・自殺企図、気管支炎、気腫・肺繊維症・気管支炎、白内障、脳梗塞) が報告され、全ての症例で因果関係は否定された。重篤な有害事象のうち 6 例 (ケトーシス、脳梗塞、狭心症、気管支炎 2 例、脳梗塞) で有害事象により中止され、2 例 (自殺企図、気管支炎) で「高度」の有害事象と判定された。12 週時から 48 週時までに 147 例 (65.0%) に有害事象が認められた。低血糖昏睡は 1 型糖尿病の 1 例に認められ、30 日間当たりの低血糖発現件数は 48 週時では開始時と有意な変化は見られず、低血糖発現症例率も開始時と比べ有意な変化は見られなかった (投与開始時 25.2% (57/226 例)、48 週時 28.3% (64/226 例)、 $p = 0.427$ 、McNemar 検定)。臨床検査値では、48 週時点で血小板数、赤血球、Al-p、ALT (GPT)、AST (GOT)、クレアチニン、尿酸、P、総蛋白、アルブミン、Na、Cl の項目において有意な変動が認められたが、臨床的に有意な変動ではないと考えられ、投与後の値が正常域から外れ、医学専門家により臨床的に有意な変動と判断された症例について検討され、臨床的に問題となるような異常変動は認められないとされた。

抗体価は、開始時からの変化量の中央値に臨床上有意な変動は見られなかった。また、48 週時におけるインスリン-リスプロ交叉抗体価が、開始時の 4 倍以上かつ正常域の上限を超えた症例は 12 例認められた。

高齢者 (65 歳以上) の安全性で、インスリン治療と関連が考えられる有害事象のうち頭痛、背部痛、胸痛、倦怠 (感)、下痢、関節炎、筋肉痛、異常感覚、発疹は非高齢者に比べ若干高頻度であった。

#### <外国第Ⅲ相試験>

##### インスリン混合 20/80 との比較試験 (外国Ⅲ-①：添付資料ト-10)

外国人 1 型糖尿病患者 (75 例) 又は 2 型糖尿病患者 (52 例) に、リスプロ混合-25 とインスリン混合 20/80 の 1 日 2 回投与が行われ、血糖自己測定値及び HbA1c 値を評価指標とした血糖コントロール並びに低血糖発現頻度が、各治療薬ごとに 3 カ月間の 2-way ク

ロスオーバー非盲検試験で比較検討された。患者背景は、1型糖尿病では体重  $66.20 \pm 11.15\text{kg}$ 、BMI  $23.14 \pm 2.67\text{kg/m}^2$ 、2型糖尿病では体重  $73.72 \pm 13.22\text{kg}$ 、BMI  $27.42 \pm 4.11\text{kg/m}^2$ （いずれも平均値±標準偏差）であった。更に本試験に続き 18 カ月の長期継続投与試験がリスプロ混合-25 群のみ実施された。

有効性では、1日総インスリン投与量 (U/kg) の平均値及び標準偏差 (I期+II期) は、1型糖尿病患者でリスプロ混合-25 群:  $0.59 \pm 0.17$ 、インスリン混合 20/80 群:  $0.54 \pm 0.15$  であった。2型糖尿病患者ではリスプロ混合-25 群:  $0.47 \pm 0.19$ 、インスリン混合 20/80 群:  $0.48 \pm 0.18$  であった。また、朝食後と夕食後のそれぞれの食前値からの2時間血糖値変化量 (mg/dL) は、1型糖尿病患者でリスプロ混合-25 群 (朝食後):  $-21 \pm 55$ 、インスリン混合 20/80 群 (朝食後):  $27 \pm 72$ 、リスプロ混合-25 群 (夕食後):  $-15 \pm 57$ 、インスリン混合 20/80 群 (夕食後):  $13 \pm 66$  で、2型糖尿病患者でリスプロ混合-25 群 (朝食後):  $4 \pm 36$ 、インスリン混合 20/80 群 (朝食後):  $17 \pm 41$ 、リスプロ混合-25 群 (夕食後):  $-5 \pm 42$ 、インスリン混合 20/80 群 (夕食後):  $11 \pm 41$  であった。HbA1c 値 (%) は、1型糖尿病患者ではリスプロ混合-25 群:  $8.07 \pm 0.93$ 、インスリン混合 20/80 群:  $7.82 \pm 0.89$  で、2型糖尿病患者では、リスプロ混合-25 群:  $8.16 \pm 1.01$ 、インスリン混合 20/80 群:  $8.02 \pm 1.03$  であった。

安全性では、死亡例はなく、糖尿病及び/又はインスリン使用との関連が否定できない重篤な有害事象については、リスプロ混合-25投与中に3例 (偶発性過量投与、糖尿病性アシドーシス、低血糖)、インスリン混合20/80投与中に2例 (糖尿病性アシドーシス、低血糖) が報告され、重篤な有害事象による中止例は認められなかった。有害事象の発現例は、リスプロ混合-25群で50例 (39.7%)、インスリン混合20/80群で48例 (39.7%) に認められたが薬剤間に有意差はなく、いずれの有害事象についても発現件数に関して薬剤間差は認められなかった。長期継続投与試験中に有害事象は56.7% (34/60例) に発現し、高血圧 (11.7%)、網膜障害 (6.7%)、うつ病 (5.0%)、ニューロパシー (5.0%) が、5%以上の症例に発現した。低血糖では、30日間当たりの低血糖発現件数及び低血糖発現症例率 (リスプロ混合-25群: 47例 (39%)、インスリン混合20/80群: 60例 (50%)、 $p=0.582$ 、Nagelkerke (1986) の検定 (Nagelkerke NJD, et al. *Biom J* 1986; 7: 863-869)) は薬剤間に有意差は認められなかった。いずれの有害事象について発現件数に薬剤間差は認められず、臨床検査値では「変動範囲」を逸脱し、かつ患者年齢・性別の正常域を逸脱した値が検討され、臨床的に有意な有害事象をもたらしたと考えられる症例は認められないとされた。

抗体価は、投与終了時点のインスリン-リスプロ交叉抗体価が開始時点の2倍以上4倍未満で正常域を逸脱した症例数は、リスプロ混合-25群でI期に3例、II期に6例、インスリン混合20/80群ではI期に4例、II期に1例認められた。

「糖尿病治療の満足度に関する質問表」を用い患者の満足度が評価され、満足度スコアの平均値に関して薬剤間に有意差は認められなかった (リスプロ混合-25 群: 4.45、イン

スリン混合 20/80 群 : 4.65)。好みに関する患者調査では、リスプロ混合-25 の方を好ましいと考えるとの結果が得られた。長期継続投与試験中にはインスリン-リスプロ交叉抗体価の有意な投与開始時からの変動は認められず、インスリン-リスプロ交叉抗体の変化量とインスリン投与量の変化量及びHbA1c値の変化量の間に関連関係は認められなかった。

#### インスリン混合 30/70 との比較試験 (外国Ⅲ-② : 添付資料ト-11)

外国人 2 型糖尿病患者 (89 例) に、リスプロ混合-25 の 1 日 2 回投与とインスリン混合 30/70 の 1 日 2 回投与が行われ、血糖自己測定値及び HbA1c 値を評価指標とした血糖コントロール並びに低血糖発現頻度が、各治験薬ごとに 3 カ月間の 2-way クロスオーバー非盲検試験で比較検討された。患者背景では体重  $77.24 \pm 13.90$ kg、BMI  $28.85 \pm 4.39$ kg/m<sup>2</sup> (平均値±標準偏差) であった。

有効性では、1 日総インスリン投与量 (U/kg) の平均値及び標準偏差 (I 期+II 期) は、リスプロ混合-25 群 :  $0.66 \pm 0.30$ 、インスリン混合 30/70 群 :  $0.64 \pm 0.30$  であった。朝食後と夕食後のそれぞれの食前値からの 2 時間血糖値変化量 (mg/dL) は、リスプロ混合-25 群 (朝食後) :  $10 \pm 41$ 、インスリン混合 30/70 群 (朝食後) :  $22 \pm 42$ 、リスプロ混合-25 群 (夕食後) :  $-4 \pm 48$ 、インスリン混合 30/70 群 (夕食後) :  $16 \pm 42$  であった。HbA1c 値 (%) は、リスプロ混合-25 群 :  $7.82 \pm 1.15$ 、インスリン混合 30/70 群 :  $8.05 \pm 1.29$  であった。

安全性では、死亡例及び重篤な有害事象はなかった。有害事象の発現例数はリスプロ混合-25 群で 51 例 (60.7%)、インスリン混合 30/70 群では 55 例 (62.5%) に認められ、薬剤間に有意差はなく ( $p=0.701$ , Nagelkerke (1986) の検定)、いずれの有害事象についても有意な薬剤間差は認められなかった。低血糖は、終了時点における 30 日間当たりの低血糖発現件数に関して薬剤間に有意差が認められ、リスプロ混合-25 群の方が高かった (リスプロ混合-25 群 :  $1.29 \pm 2.71$ 、インスリン混合 30/70 群 :  $0.75 \pm 1.33$ ,  $p=0.009$ 、Koch (1972) の方法 (Koch GG. *Biometrics* 1972; 28: 577-584))。低血糖発現率は、薬剤間に有意差は認められなかった (リスプロ混合-25 群 : 37 例 (45%)、インスリン混合 30/70 群 : 30 例 (36%)、 $p=0.398$ 、Nagelkerke (1986) の検定)。いずれの有害事象について発現件数に薬剤間差は認められず、臨床検査値、抗体価はリスプロ混合-25 に関する他の試験 (外国Ⅲ-①、外国Ⅲ-③試験) で評価されているため測定されなかった。

治療に関する患者の好みについては、質問票の解析結果より、インスリン混合 30/70 を好ましいと回答した患者又は未回答の患者 (37%,  $n=29$ ) と比べて、より多くの患者 (63%,  $n=50$ ) がリスプロ混合-25 の 1 日 2 回投与の方を好ましいと回答した。

#### リスプロ混合-50 とインスリン混合 50/50 の比較試験 (外国Ⅲ-③ : 添付資料ト-12)

外国人 1 型糖尿病患者 (37 例) 及び 2 型糖尿病患者 (63 例) を対象として、リスプロ

混合-50 が朝食前に投与され、リスプロ混合-25 が夕食前投与される場合 (Mix50+Mix25 群) と、インスリン混合 50/50 が朝食前投与されインスリン混合 30/70 が夕食前投与される場合 (50/50+30/70 群) について、血糖自己測定値及び HbA1c 値を評価指標とした血糖コントロール並びに低血糖発現頻度が、2-way クロスオーバー非盲検試験にて比較検討された。

有効性では、1 日総インスリン投与量 (U/kg) の平均値及び標準偏差 (I 期+II 期) は、1 型糖尿病患者で Mix50+Mix25 群 :  $0.66 \pm 0.28$ 、50/50+30/70 群 :  $0.63 \pm 0.24$  であった。2 型糖尿病患者では Mix50+Mix25 群 :  $0.57 \pm 0.21$ 、50/50+30/70 群 :  $0.58 \pm 0.21$  であった。また、朝食後と夕食後のそれぞれの食前値からの 2 時間血糖値変化量 (mg/dL) は、1 型糖尿病患者で Mix50+Mix25 群 (朝食後) :  $-61 \pm 67$ 、50/50+30/70 群 (朝食後) :  $-9 \pm 70$ 、Mix50+Mix25 群 (夕食後) :  $-19 \pm 74$ 、50/50+30/70 群 (夕食後) :  $6 \pm 51$  で、2 型糖尿病患者で Mix50+Mix25 群 (朝食後) :  $-10 \pm 45$ 、50/50+30/70 群 (朝食後) :  $21 \pm 43$ 、Mix50+Mix25 群 (夕食後) :  $6 \pm 57$ 、50/50+30/70 群 (夕食後) :  $22 \pm 41$  であった。HbA1c 値 (%) は、1 型糖尿病患者では Mix50+Mix25 群 :  $7.69 \pm 1.04$ 、50/50+30/70 群 :  $7.40 \pm 1.05$  で、2 型糖尿病患者では、Mix50+Mix25 群 :  $7.73 \pm 1.04$ 、50/50+30/70 群 :  $7.66 \pm 1.12$  であった。

安全性では、死亡例は認められず、糖尿病及び/又はインスリン使用との関連が否定できない重篤な有害事象は 1 症例 (低血糖性昏睡) あり、重篤な有害事象による中止例は認められなかった。有害事象の発現件数は Mix50+Mix25 群で 49 例 (49.0%)、50/50+30/70 群で 54 例 (55.7%) に認められたが、薬剤間に有意差は認められず ( $p=0.289$ 、Nagelkerke (1986) の検定)、いずれの有害事象についても発現件数に関して薬剤間差は認められなかった。1 型糖尿病患者と 2 型糖尿病患者ともに、30 日間当たりの低血糖発現件数及び低血糖発現症例率 (Mix50+Mix25 群 : 97 症例中 50 症例 (52%)、50/50+30/70 群 : 97 症例中 46 症例 (47%)、 $p=0.502$ 、Nagelkerke (1986) の検定) は終了時点で薬剤間に有意差は認められなかった。Mix50+Mix25 群における臨床検査値に関しては、「変動範囲」及び患者年齢・性別の正常域を逸脱した値について検討され、臨床的に有意な有害事象をもたらしたと考えられる症例は認められないとされた。

抗体価は、投与終了時点のインスリン-リスプロ交叉抗体価が開始時点の 2 倍以上 4 倍未満で正常域を逸脱した症例数は、Mix50+Mix25 群は第 I 期 3 例、第 II 期計 6 例であり、50/50+30/70 群は第 I 期計 2 例、第 II 期計 2 例に認められた。

「糖尿病治療の満足度に関する質問表」を用いた治療に関する満足度スコアの平均値については、薬剤間に有意な差は認められなかった ( $p=0.597$ 、Koch (1972) の方法)。4 項目から成る治療についての好みに関する患者調査では、リスプロ混合-50+リスプロ混合-25 の方を好ましいと考えるとの結果が得られた。

NPL 製剤と NPH 製剤の比較試験 (外国 III-④) : 添付資料ト-9)

外国人 1 型糖尿病患者 (102 例) 又は 2 型糖尿病患者 (64 例) に、リスプロ単剤と併用した NPL 製剤の 1 日 2 回投与と、インスリン R 製剤と併用した NPH 製剤の 1 日 2 回投与を 12 カ月間行い、血糖自己測定値及び HbA1c 値を評価指標とした血糖コントロール並びに低血糖発現頻度が、非盲検並行群間比較試験で検討された。更に本試験に続き 12 カ月の長期継続投与試験が NPL 製剤+リスプロ群のみ実施された。

有効性では、1 日総インスリン投与量 (U/kg) の平均値及び標準偏差は、1 型糖尿病患者で NPL 製剤+リスプロ群:  $0.74 \pm 0.21$ 、NPH 製剤+インスリン R 群:  $0.68 \pm 0.21$  であり、2 型糖尿病患者で NPL 製剤+リスプロ群:  $0.64 \pm 0.24$ 、NPH 製剤+インスリン R 群:  $0.75 \pm 0.38$  であった。また、朝食後と夕食後のそれぞれの食前値からの 2 時間血糖値変化量 (mg/dL) は、1 型糖尿病患者で NPL 製剤+リスプロ群 (朝食後):  $-3 \pm 59$ 、NPH 製剤+インスリン R 群 (朝食後):  $24 \pm 62$ 、NPL 製剤+リスプロ群 (夕食後):  $-20 \pm 55$ 、NPH 製剤+インスリン R 群 (夕食後):  $10 \pm 52$  で、2 型糖尿病患者で NPL 製剤+リスプロ群 (朝食後):  $27 \pm 46$ 、NPH 製剤+インスリン R 群 (朝食後):  $45 \pm 55$ 、NPL 製剤+リスプロ群 (夕食後):  $-4 \pm 50$ 、NPH 製剤+インスリン R 群 (夕食後):  $29 \pm 53$  であった。HbA1c 値 (%) は、1 型糖尿病患者では NPL 製剤+リスプロ群:  $7.55 \pm 0.95$ 、NPH 製剤+インスリン R 群:  $8.04 \pm 0.95$  で、2 型糖尿病患者では、NPL 製剤+リスプロ群:  $7.52 \pm 1.24$ 、NPH 製剤+インスリン R 群:  $7.73 \pm 1.02$  であった。

安全性では、死亡例が 1 例 (自殺) 認められ、糖尿病及び/又はインスリン使用との関連が否定できない重篤な有害事象は NPL 製剤+リスプロ群では、低血糖を伴った偶発性過量投与 1 例、糖尿病性ケトアシドーシス 1 例、高血糖 1 例、重症低血糖 2 例の計 5 例が認められ、NPH 製剤+インスリン R 群では、重症低血糖 3 例、偶発性過量投与 1 例の計 4 例が認められた。有害事象による中止例が NPL 製剤+リスプロ群の症例 2 例 (低血糖、消化器痛) に認められた。有害事象の発現頻度では、インフルエンザ様症状、嘔吐、鼻炎及び尿路感染にのみ薬剤間に有意差が認められたが、各事象と治験薬との間に明らかな関連性は認められないとされた。長期継続投与試験中には有害事象は 58.7% (37/63 例) に発現し、インフルエンザ様症状 (11.1%)、疼痛 (7.9%)、外科的処置 (7.9%) が多く発現した。低血糖では、1 型糖尿病患者及び 2 型糖尿病患者で低血糖発現件数の投与開始時点、投与終了時点及び投与開始時点からの変化量において有意な薬剤間差は認められず、また、全症例について投与終了時点における低血糖発現症例率においても有意な薬剤間差は認められなかった (NPL 製剤+リスプロ群: 65 例 (76%)、NPH 製剤+インスリン R 群: 59 例 (74%)、 $p=0.786$ 、 $\chi^2$  検定)。臨床検査値では、「変動範囲」を逸脱しかつ患者年齢・性別の正常域を逸脱した値が検討され、臨床的に有意な有害事象をもたらしたと考えられる症例は認められないとされた。

抗体価について、投与終了時点のインスリン-リスプロ交叉抗体価が開始時点の 2 倍以上 4 倍未満で正常域を逸脱した症例数は、NPL 製剤+リスプロ群は 8 例、NPH 製剤+インスリン R 群は 1 例であった。長期継続投与試験中にはインスリン-リスプロ交叉抗体価の有意な

投与開始時からの変動は認められず、インスリン-リスプロ交叉抗体の変化量とインスリン投与量の変化量及びHbA1c値の変化量の間に関連関係は認められなかった。

なお、国内の医療現場においては、中間型インスリン製剤は就寝前（又は就寝前及び朝食前）に、毎食前3回の（超）速効型インスリン（アナログ）製剤とあわせて投与されることが多いが、この外国試験はこのような使用方法によるものではない。

## 【ト-2 審査センターにおける審査の概略】

### ト-2-1 臨床データパッケージについて

本剤の申請時における臨床データパッケージでは、リスプロ単剤の臨床試験がブリッジング試験と設定され、リスプロ混合製剤及びNPL製剤について、国内試験成績なしで外国試験成績を外挿する構成がとられていた。審査センターは、リスプロ単剤とリスプロ混合製剤及びNPL製剤とでは、投与される患者が異なること等の理由から、外国試験成績を外挿するのであれば、外挿可能性を判断するための国内試験成績が必要であると考え、申請者に対して、国内で実施されていた試験成績を提出するとともに臨床データパッケージを再構成するよう求めた。その結果、新たに国内第Ⅲ相試験（国内Ⅲ-①：添付資料ト-8）の成績が提出され、この試験がブリッジング試験として位置付けられた臨床データパッケージが、申請者より示された。提出された国内第Ⅲ相試験成績（リスプロ混合-25、リスプロ混合-50）では、1型糖尿病患者と2型糖尿病患者がまとめられ、1つの集団として評価されていた。審査センターは、本剤のような混合製剤の投与対象は、インスリン療法の理論から考えても、また実際の医療現場においても、主に2型糖尿病患者であることから、1型糖尿病患者と2型糖尿病患者を区別して評価することが必要であると考え、国内第Ⅲ相試験のうち日本人2型糖尿病患者での成績をブリッジング試験成績と位置付け、外国人2型糖尿病患者での外国試験成績との比較・考察により、外国検証的比較試験成績を外挿することの可能性について、検討を行うよう申請者に指示した。

以上の経緯のもとに構成された2型糖尿病での臨床データパッケージを下図に示す。

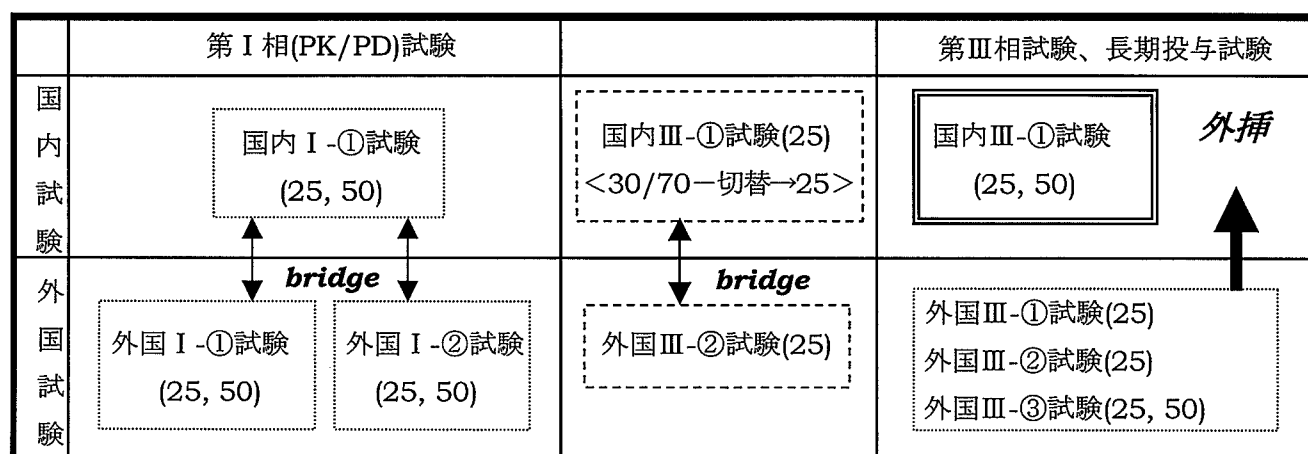


図 2型糖尿病での臨床データパッケージ（リスプロ混合-25、リスプロ混合-50）



## ト-2-2 外国試験の外挿について

### 糖尿病に関する民族的要因について

審査センターは、糖尿病に関する民族的要因について、2型糖尿病では、患者の身長、体重、血清インスリン値等の内因性民族的要因、食習慣や医療環境等の外因性民族的要因に国内外で差異があると考ええる。一方、1型糖尿病の病態は、絶対的インスリン欠乏状態であり、国内外での民族的要因の違いが、有効性及び安全性における評価項目に与える影響は少ないと考える。

### 混合製剤の外国試験成績の外挿可能性について

リスプロ混合製剤は既に承認されたリスプロにプロタミンを添加した成分を異なる比率で含有する製剤であり、用法・用量は一律に定まっているものでなく、個々の患者における血糖値を頻回に測定し、細かく投与量を調整して使用する製剤である。このため、審査センターは、2型糖尿病については民族的要因に国内外で差異があるものの、既存のインスリン製剤からリスプロ製剤への切り替え時のパターンに関して国内外で類似性があれば、2型糖尿病での外国試験成績を外挿することは可能であると考ええる。なお、先に述べたとおり、混合製剤の有効性及び安全性は、主たる投与対象の2型糖尿病での試験成績により評価すべきであることから、外国人1型糖尿病患者での外国試験成績をあえて外挿する必要性は乏しいと考える。

審査センターは、以上の見解に基づき、外国人2型糖尿病患者での外国試験成績の外挿可能性について、以下のような検討を行った。

### 国内第Ⅲ相試験の質について

国内Ⅲ-①試験ではWHO分類により病型判定が行われているが、国内GCP実施調査において、原資料中に病型の混在が認められた。この点について申請者は、再度原資料及び症例報告書を確認し、病型の混在が認められる12症例についてそれぞれ検討し、全例について症例報告書に記載された病型が正しいことを確認したと説明している。しかし審査センターは、このような症例を本試験に組み入れたことの妥当性は疑問であり、明らかな記載・転記上の誤りを除いて病型の判定が困難であると考ええる。1型糖尿病と2型糖尿病を分けて評価する際にはどちらの病型に入れることも適切ではない症例があることから、申請者に対して、これらの症例を削除した場合の有効性及び安全性に関する集計を求め、削除した場合でも結果が異なることを確認した。

### 2型糖尿病患者でのインスリン混合30/70からリスプロ混合-25への切り替え時における有効性及び安全性の平均値の経時的推移に関する国内外の比較

審査センターでは、インスリン混合30/70からリスプロ混合-25を用いた2型糖尿病で

の臨床試験成績を重視し、インスリン療法における製剤の切り替えという観点から、国内外で差がないか検討するよう求めた。

申請者は、次のとおり回答した。2型糖尿病患者では、インスリン混合 30/70 からリスプロ混合-25 への切り替え試験である外国Ⅲ-②試験と国内Ⅲ-①試験（2型糖尿病患者での結果を抽出したもの）との間で民族差を検討した。

有効性では、食後 2 時間血糖値の開始時からの変化量は外国Ⅲ-②試験：  $-16.0 \pm 49.2$  mg/dL、国内Ⅲ-①試験：  $-16.2 \pm 79.3$  mg/dL でほぼ同程度の有意な低下を認めた。HbA1c 値の投与開始時からの変化量は外国Ⅲ-②試験：  $-0.33 \pm 1.01\%$ 、国内Ⅲ-①試験：  $-0.13 \pm 0.71\%$  であり臨床的に有意と考えられる違いは認められなかった。インスリン投与量（朝食時及び 1 日総投与量）は、外国Ⅲ-②試験：  $0.04 \pm 0.06$  U/kg、 $0.08 \pm 0.12$  U/kg、国内Ⅲ-①試験：  $0.00 \pm 0.03$  U/kg、 $0.00 \pm 0.06$  U/kg と外国試験で増加を認めたが、食後 2 時間血糖に影響を与える（超）速効型インスリンの投与量は総量の 30%あるいは 25%であることから、朝食時投与量の変動は有意な変動ではないと考えられ、また 1 日総インスリン投与量と朝食後 2 時間血糖値及び HbA1c 値の変化量の間に関係は認められておらず、本比較においては特に意味のない変化と考える。

安全性では、低血糖発現率は、国内Ⅲ-①試験：前治療期 20.4%、4 週時 38.8%、外国Ⅲ-②試験：前治療期 37.1%、4 週時 45.8%で、切り替え後に増加傾向を示し、30 日間当たりの低血糖発現件数については、切り替え前後で中央値に違いを認めず、平均値±標準偏差では外国Ⅲ-②試験：前治療期  $1.86 \pm 4.40$ 、4 週時  $0.99 \pm 1.57$ 、8 週時  $0.93 \pm 1.66$ 、12 週時  $1.29 \pm 2.74$  で、国内Ⅲ-①試験（前治療期  $0.9 \pm 5.1$ 、4 週時  $1.1 \pm 2.2$ 、8 週時  $0.6 \pm 1.2$ 、12 週時  $0.6 \pm 1.3$  と国内Ⅲ-①試験 4 週時の結果を除けば、漸次低下する傾向が認められた。また、抗体価では、外国Ⅲ-②試験では抗体価の測定を行っていないため、参考としてインスリン混合 20/80 からリスプロ混合-25 に切り替えた外国Ⅲ-①試験の 2 型糖尿病患者の結果が用いられ、開始時からの変化量の平均値±標準偏差は、国内Ⅲ-①試験：ISA  $0.00 \pm 0.64$ 、LSA  $0.06 \pm 0.54$ 、CRA  $0.52 \pm 3.46$  であり、外国Ⅲ-①試験：ISA  $0.03 \pm 0.34$ 、LSA  $0.33 \pm 1.08$ 、CRA  $0.98 \pm 4.81$  であった。

審査センターは、以上の回答を了承した。2 型糖尿病患者においてインスリン混合 30/70 からリスプロ混合-25 へ切り替えた場合、国内外の有効性及び安全性の平均値の経時的推移に大きな差はないと考え、先に示した 2 型糖尿病患者での臨床データパッケージ（図）のとおり、外国人 2 型糖尿病患者での外国試験成績（リスプロ混合-25、リスプロ混合-50）を外挿することは可能であると判断した。

### ト-2-3 各製剤の評価に関して

#### リスプロ混合-25、リスプロ混合-50 について

審査センターは、本剤のように、用法・用量が一律に定まっておらず、患者の状態を頻

回にモニターし、細かく投与量を調整して使用するような医薬品については、平均値レベルでの評価に留まることなく、個々の症例にまで立ち入って、有効性及び安全性に問題がないかどうかを検討することが重要であると考え。本剤については、国内外の試験成績が提出されているが、日本人糖尿病患者での有効性及び安全性を評価するためには、このような個々での検討は、国内試験成績に関して行うべきであると判断した。

<インスリン混合 30/70 からリスプロ混合-25 への切り替えにおける個々症例での検討>

審査センターは、国内Ⅲ-①試験のリスプロ混合-25 投与症例について症例ごとの評価を行うよう求めた。

申請者は、次のとおり回答した。リスプロ混合-25 投与症例について国内Ⅲ-①試験で大きく変動の見られた個々の症例ごとの評価を行った。1 型糖尿病患者では、切り替え前後の朝食後 2 時間血糖値で大きく変動の見られた 2 例（変化量 -249 mg/dL、-224 mg/dL）の検討を行い、その 2 例はインスリン投与量に有意な変動はなく、HbA1c 値では臨床上有意味ある変動が見られないかやや改善しており、低血糖も切り替え後に増加した症例もあるが 8 週間には頻度も低下した。HbA1c 値や 4 週時の朝食時投与量、1 日投与量と 12 週時の朝食時投与量、1 日投与量では、切り替え前値と大きくはずれた症例はなかった。また、安全性について重症低血糖は 1 例に認められ、その症例は前治療期には、従来のインスリン混合製剤（1 日投与量 86 単位）で低血糖（31~40mg/dL）を認めつつも良好な血糖コントロールが得られていた症例であり（開始時 HbA1c 値 6.4%）、リスプロ混合製剤に同一投与量で切り替えた後低血糖の発現件数の増加及び低血糖性昏睡が認められた症例であった。17 例中 10 例において切り替え後 4 週間で低血糖発現件数の増加を認め、いずれの症例でも投与量の変更なく切り替えが行われ、投与量の減量後低血糖の発現件数は低下し血糖値も良好に保たれ（12 週時 HbA1c 値 6.3%）、重症低血糖を認めた 1 例を含め、第 8 週時に 1 日総投与量が開始時と比較して有意に減量（>1 単位）された症例は 2 例のみであった。

2 型糖尿病患者では、切り替え前後の朝食後 2 時間血糖値で大きく変動の見られた症例は 3 例（変化量 -216 mg/dL、182 mg/dL、183mg/dL）であり、食事療法の遵守が必要と考えられた 1 例を除き、全体として切り替え時に投与量の変更なく、従来の混合製剤と比べほぼ同等の血糖コントロールが得られると考える。HbA1c 値では大きく変動の見られた症例は 5 例であり、2 例で投与量の変更なく血糖コントロールの顕著な改善を認めたが、悪化を認めた 3 例（変化量 1.9%、2.0%、2.1%）では投与量の調節が重要と考える。切り替え前後の投与量については 4 週時の朝食時投与量、1 日投与量と 12 週時の朝食時投与量、1 日投与量の大きく変動の見られた症例については、低血糖あるいは高血糖により投与量の調節が行われ、投与量変更後には大多数の症例で低血糖を含む血糖コントロールが改善していた。また、安全性について、重症低血糖は認められなかったが、152 例中 47 例において切り替え後 4 週間で低血糖発現件数の増加を認め、大多数の症例（42 例、89.4%）では